

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

# PATENTSCHRIFT

## (112) Ausschließungspotential

**DD 296 075 A5**



**Erteilt gemäß § 17 Absatz 1**

5(51) C 07 D 295/04

C07 D 277/04

**C 07 D 40J02**

**C 07 D 409/02**

C 07 D 409/02

## DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung nachteilig.

1211 DDCC07C/131 545

**(72) 07.09.88**

**(4) 21.11.91**

1711 504-7991

1211 siehe (72)

ad. Dipl.-Chem., Heim, Jochen, Dr. rer. nat. Dipl.-Ing. Bern, Alfred, Prof. Dr. sc. nat. Dipl.-Chem., Do-  
mink, Hans-Ulrich, Dr. rer. nat. Dipl.-Blockchem., Krehfeld, Jochen, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., Steinmeier,  
Tobias, Dipl.-Blockchem., De

(74)  $\text{SiO}_2$  (73)

30, rue de la Harpe - 75005 Paris - France

**Verfahren zur Herstellung neuer Inhibitoren der Dipolydi-Polyaddition**

(55) Inhibitoren: Dipeptidyl Peptidase IV; Aminoglykosiderivate; heterocyclische Amidantagonisten; Morastoffe;  
komplette Hemmung; Theopropin; Metformin; Immunbiochemie; pharmazeutische Industrie

(57) Oleo-Erdölprodukte; Benzin; Dieselkraftstoff; Kerosin; Heizöl; Erdgas; Kohle; Braunkohle; Steinkohle;

Darin stellt sich die Frage nach dem Vernehmen zur Herstellung neuer Inhibitoren der Glucosylid Phosphatase IV und das beeinträchtigt vor allem auch in normalen oder pathologischen Amidiolukturen, die die histologische Aktivität des Enzyms in Organen, Geweben und Zellen menschlicher, tierischer, pflanzlich und mikrobieller Herkunft sowohl in vivo als auch in vitro komplementär hemmen und als potentielle Therapeutika in Bereichen der durch die Diaphorid Phosphatase IV reguliert gesteuerten Stoffwechselprozesse zur Anwendung kommen. Die Erfindung ist zur Anwendung in der Medizin, insbesondere in der Immunbiologie und Pathologie und für die Pharmazeutische Industrie von Bedeutung.

**ISSN 0433-6461**

## 7 Soiten

**Potentialspruch:**

1. Verfahren zur Herstellung neuer Inhibitoren der Dipeptidyl Peptidase IV, gekennzeichnet dadurch, dass Amino- $\alpha$ -ketoamide der allgemeinen Formel

**A-8**

11

synthetisiert werden, worin A und B wie folgt definiert sind:

heterocyclischer Rest, beispielsweise  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{R}$  ( $\text{R}$  = aliphatischer, aromatischer oder Prolin, Lysin, Arginin, Histidin, Glutaminsäure, Guanidin, Asparaginsäure, Asparagin, Methionin, Tyrosin, Tryptophan, Norvalin, Norleucin, Norleucin, Ornithin, 2,4-Diaminobuttersäure,  $\alpha$ -Aminobuttersäure, vorzugsweise isolierte, jeweils in der L-Konfiguration,  $\alpha$ -Aminoisobuttersäure, Im Falle der trifunktionellen Aminosäuren auch die entsprechenden  $\text{N}^+$ - oder  $\text{C}^+$ - oder  $\text{O}^-$ - bzw. 5-substituierten Derivate in der L-Konfiguration, vorzugsweise  $\text{N}^+-\text{Acyl}$ ,  $\text{C}^+$ - bzw.  $\text{O}^-$ -Benzyl, Aminoalkolen beispielsweise  $\text{N}^+-4$ -Nitrobenzoyloxycarbonyl-L-Lysin,  $\text{O}^-$ -Benzyl-L-Serin,  $\text{O}^-$ -Benzyl-L-Tyrosin, L-Glutaminsäure- $\gamma$ -benzylester, L-Asparaginsäure- $\beta$ -benzylester sowie entsprechende, insbesondere durch Halogen, Nitro-, Hydroxy-, niedere lineare oder verzweigte Alkyl-, bzw. Alkoxy-, Reste eingesubstituierte Derivate des L-Phenylalanins, L-Tyrosins, L-Tryptophans, vorzugsweise 4-Nitro-L-Phenylalanin bzw.  $\alpha$ -Aminocarbonatäuren

der Struktur mit

der Struktur  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$  mit  $n = 2, 3, 4$  beispielsweise L-Asäidin-2-carbonsäure, L-Prolin, L-Pipecollinsäure, verwandte Verbindungen wie L-3,4-Dihydroprolin, L-Thioprolin sowie Alkyl-, bzw. Alkoxyester substituierten Derivate, beispielsweise L-4-Hydroxyprolin. B = spezielle heterocyclische Amine oder heterocyclische Aminoaldehyde: Pyrrolin, Piperidin, Morpholin, Pyrrolidin, Pyrazolidin, Piperazin, Oxazolidin, Quaxolidin, Imidazolidin, Imidazolidin, Acetolidin, Aziridin vorzugsweise Pyrrolidin, Thiazolidin, L-Proline, L-Thioprolin, sowie die entsprechenden durch Halogen-, Nitro-, Hydroxy-, Cyano-, oder andere lineare oder verzweigte Darstellung ausgehend von X-4-, Y-bzw. X-ARZ-Y (im Falle einer funktionalen Aminosäure für A durch Umsetzung mit B, worin A und B wie oben definiert sind; X für eine in der Peptidchemie gebräuchliche  $\alpha$ -Aminoschutzgruppe, vorzugsweise der tert. Butyloxycarbonyl-Rest steht, Z in Seitenkettenchutzgruppe, bevorzugt vom tert. Butyl-, Typ tert. Butyloxycarbonyl, tert. Borylester, N-Hydroxy-carbinderivat bedeutet, noch den in der Peptidchemie üblichen Methoden zur Anknüpfung der Amidbindung, vorzugsweise über die Mitsunobu-Verfahrenstechnik bzw. die Aktivierungsmethode erfolgt und anschließend die für X und Z zingestützten Schutzgruppen mit den in der Peptidchemie üblichen Deblockierungsvorfahren für die oben genannten Schutzgruppen vom Säulenchromatographie an Sephadex G 10 oder schwach saurem Ionenaustauscher getrennt werden.

2. Verfahren zur Herstellung neuer Inhibitoren der Dipeptidyl-Peptidase IV nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, dass die Aminosäurederivate

ne-pyrrolidid,  
lle-thiazolidid,  
lle-prolinat,  
lle-thioprolinal,  
N'-4-Nitrobenzylloxycarbonyl-L-lys-pyrrolidid,  
N'-4-Nitrobenzylloxycarbonyl-L-lys-thiazolidid,  
N'-4-Nitrobenzylloxycarbonyl-L-lys-prolinat  
N'-4-Nitrobenzylloxycarbonyl-L-lys-thioprolinal,  
ninsichtlich ihrer Enkimerisierbarkeit.



3

-6- 216 075

V. J. M. A. N. ☐ HCl  
750 mg Dioxin-2,3,7,8-tetrahydrodibenz-p-dioxin in 10 ml 1 N HCl/AcOH gelöst, mit 100 µl Thionylchlorid versetzt und 30 Min. bei 60°C  
vermischschmelze. Danach wurde der Anteil Vol. angesetzt und das Produkt mit Ethyl ausgefällt.  
Ausbeute: 54 mg (64 % d. Th.)  
Fp: 116-118°C  
M.p.: 118°C (decolor.)  
CC: 118°C (decolor.)  
IR: 1720 cm<sup>-1</sup> (C=O)  
NMR: 1.23-1.10 ppm

TOTAL P. 5 1

02-04-2002

02-04-2002

02-04-2002

02-04-2002

